

Kari Puolakka

Nivelreuma

Keskeistä

- Nivelreumaa epäiltäessä potilaasta tehdään viipymättä lähete reumatologian poliklinikalle.
 - Nivelreuma käynnistyy immunologisena häiriönä jopa vuosia ennen oireita, jotka voivat alussa olla epäspesifejä, eikä alkava nivelreuma ole erottavissa muista niveltulehduksista.
 - Monien – varsinkin pienten – nivelten tulehtuminen sekä reumafaktorin ja/tai sitrulliniipeptidivasta-aineiden ilmeneminen tekevät nivelreuman todennäköiseksi. Kolmasosassa tapauksista em. verikokeet ovat kuitenkin normaalit. Ks. Käypä hoito -suositus, nivelreuman luokittelukriteerit.
 - Lasko ja CRP voivat olla normaalit.
 - Systeeminen glukokortikoidihoito häiritsee diagnostiikkaa, joten sitä ei pidä aloittaa perusterveydenhuollossa, mutta tulehtuneisiin niveliin voi ensiavuksi pistää glukokortikoidia.
 - Uusi, oireinen artriittipotilas tarvitsee reumatologin konsultation, ellei diagnoosi ole selvä ja hoito toteutettavissa perustasolla, kuten usein kihdissä tai reaktiivisessa niveltulehduksessa.
- Nivelreuma on luonteeltaan etenevä ja invalidisoiva, mutta varhain aloitetulla tehokkaalla lääkityksellä yli puolet vastasairastuneista potilaista voidaan saada oireettomiksi puolessa vuodessa.
- Peruslääkityksenä on metotrekstaatit, sulfasalatsiiniin ja hydrokviklorokiiniin yhdistelmä. Hoitoon liitetään pieni glukokortikoidianalogos ainakin muutaman kuukauden ajaksi.
- Tulehtuneet nivelet käsitellään glukokortikoidipistoksien.

- Monilääkehoitoon vastaamatonta nivelreumaa hoidetaan biologisilla lääkkeillä.
- Liikunta parantaa toimintakykyä ja vähentää kardiovaskulaarisairauksien riskiä.

Epidemiologiaa

- Nivelreumaan sairastuu vuosittain n. 45 aikuista 100 000:sta.
- Yleisin sairastumisikä on 65–70 vuotta, mutta 2/3 sairastuneista on alle 65-vuotiaita.
- Sairastuneista 2/3 on naisia.
- Nivelreumalle on perinnöllistä alttiutta.
- Tupakointi lisää sairastumisriskin kaksinkertaiseksi.

Oireet

- Nivelreuma alkaa useimmiten vähitellen edeten.
- Nivelten aamukankeus, arkuus ja turvotus ovat tyypillisiä.
- Sormien keski- ja tyvinivelet, ranteet ja päkiät sairastuvat tavallimmin, mutta periaatteessa mikä nivel tahansa voi tulehtua.
- Yleisoireina voi esiintyä väsymystä, sairauden tuntua ja lämpöilyä.

Tutkimukset perusterveydenhuollossa

- Ks. artikkeli Niveltulehdusoireisen potilaan tutkiminen avohoidossa ja Suomen Lääkärilehden artikkeli Niveltulehduspotilas päivystyksessä.
- Nivelten tunnustelulla selvitetään, onko niveloireisella potilaalla niveltulehduksia.
- Tulehtunut nivel on kimmoisasti turvonnut, paino- ja liikearka sekä vajaaliikkeinen.
 - Nyrkistys rajoittuu herkästi sormien pikkunivelten ja koukistajajännettuppien tulehduksissa.
 - Aristus rystysiä ja päkiöitä sivul-



ta puristaessa viittaa niveltulehdukseen.

- Niveltulehduksen erottaminen nivelrikosta voi olla hankalaa. Sormissa nivelrikko paikantuu kärki- ja keskiniveliin, nivelreuma keski- ja tyviniveliin.
- Laboratoriokokeet: La, CRP, PVKT, RF, CCP-va
 - Harkinnan mukaan ALAT, AFOS, Krea, Uraat, Borrelia-va, U-KemSeul, ANA-va, vasta-aineet reaktiivisten artriittien diagnosoimiseksi (ks. Reaktiivinen niveltulehdus).
- Jos nivelpistoksia annetaan, on hyvä samalla tutkia nivelneste (Sy-Leuk + Sy-Diffi, bakteeriviljely, mahdollisesti Sy-kiteet), jos sitä on aspiroitavissa; ks. artikkeli Nivelnesteiden tutkiminen
 - Niveltulehduksessa nivelneste on sameaa ja siinä on leukosyyttejä yli $2\ 000 \times 10^6/l$.
 - Hyvin samea neste viittaa bakteerillisiin artriittin, joka yleensä on monoartriitti.
- Erotusdiagnoosiikka: ks. Käypä hoito -suositus.
- Niveltulehduspotilaan kuvantamistutkimukset tehdään pääsääntöisesti reumatopoliinikalla.

Lääkehoidon periaatteet

- Nivelreuman diagnosointi ja lääkehoidon aloitus tapahtuvat reumapoliiklinikalla.

HOIDON ALOITUS

- Nivelreuman peruslääkityksenä on metotreksaatin, sulfasalatsiinin ja hydroksiklorokiinin yhdistelmä, ellei ole vasta-aiheita. Metotreksaatti on yhdistelmän vaikuttavin osa.
- Hoitoon liitetään pieni glukokortikoidiannos (5–7.5 mg prednisolonia tai vastaava).
 - Yli 7.5 mg:n annokseen liittyy annoksen kasvaessa lisääntyvä haittavaikutusriski (osteoporoosi, kaihi, diabetes, lisämunuaiskuoren lama).
- Metotreksaattia annostellaan kerran viikossa. Sen siedettävyys ja teho on paras pistosmuotoisena. Suun kautta annettuna hyötyosuus ei keskimäärin kasva annoksen ylittäessä 15 mg viikossa.
- Jos yhdistelmähoito ja metotreksaatti ovat vasta-aiheisia, voidaan käyttää leflunomidia tai atsatiopriinia, mutta monoterapialla teho on huonompi.
 - Nainen ei saa käyttää metotreksaattia tai leflunomidia raskautta suunniteltaessa eikä raskauden ja imetyksen aikana.
- Tulehtuneet nivelet käsitellään glukokortikoidipistoksilla; ks. Pistoshoidot.
- Pistoskultaa, siklosporiinia, mykofenolaattia tai syklofosfamidia tarvitaan harvoin.
- Ks. Käypä hoito -suositus, taulukot reumalääkkeiden ominaisuuksista.
- Päätös lääkehoidosta tehdään yhdessä potilaan kanssa.
 - Rohkaiseva potilasohjaus on tärkeää hoitoon sitoutumisen kannalta.

HOIDON SEURANTA

- Lääkehoidon yksilöllinen teho ja siedettävyys eivät ole ennustettavissa, joten potilaita seurataan tiivistä laboratoriotarkastuksella (ks. **TURVAKOETAULUKOT 1** ja **2**) sekä kliinisesti alussa 1–3 kk:n välein. Lääkityksen teho arvioidaan 3–6

kk:n käytön jälkeen, ja tehon lääke vaihdetaan tai kombinoidaan toiseen.

- Suositukset reumalääkkeiden turvakokeista vaihtelevat jonkin verran alueittain.

BIOLOGINEN LÄÄKITYS

- Monilääkehoitoon vastaamatonta nivelreumaa hoidetaan biologisilla lääkkeillä, jotka reumatologialoittaa.
 - Ennen aloitusta suljetaan pois infektiot, kuten tuberkuloosi ja tapauskohtaisesti virushepatiitit, tehdään hammastarkastus ja

huolehditaan rokotussuojasta, mukaan lukien pneumokokkirokote.

- Biologisten lääkkeiden välillä ei ole tehoeroja, lukuun ottamatta heikompitehoista anakinraa.
- Ensimmäisenä biologisena lääkkeenä voi olla mikä tahansa seuraavista: TNF-alfan estäjät (infliksimabi ja sen biosimilaari, etanersepti, adalimumabi, sertolitsumabipegoli ja golimumabi), abatasepti tai tosilitsumabi.
 - Rituksimabilla on oma käyttöalueensa.

TAULUKKO 1. Reumapotilaiden lääkehoidon turvakokeet. Lääkeannosten lisäämisen jälkeen turvakokeet otetaan 2 kertaa 2 viikon välein. La ja CRP kontrolloidaan vastaanottokäyneillä, muutoin tarpeen mukaan.

Lääke	Turvakokeet
Metotreksaatti	
Ensin 2 viikon välein 2 kk:n ajan, sitten 3–6 kk:n välein	PVKT + Diffi, ALAT
6 kk:n välein	Krea
Hydroksiklorokiini	
Ei vaadi laboratorioseurantaa. Silmälääkärin tarkastus 5 vuoden käytön jälkeen	
Sulfasalatsiini	
Ensin 2 viikon välein 2 kk:n ajan, sitten 3–6 kk:n välein	PVKT + Diffi, ALAT
Leflunomidi	
Ensin 2 viikon välein 3 kk:n ajan, sitten 1 kk:n välein 3 kk:n ajan, sitten 3 kk:n välein	PVKT + Diffi, ALAT, AFOS, verenpaine
Huomioi lääkkeen pitkä puoliintumisaika. Vaikeiden haittavaikutusten yhteydessä hoito keskeytetään ja aloitetaan lääkkeen poistaminen elimistöstä (kolestyramiini tai lääkehii-li, ks. Lääketietokanta)	
Atsatiopriini	
Ensin 2 viikon välein 2 kk:n ajan, sitten 2–3 kk:n välein	PVKT + Diffi, ALAT, AFOS
Pistoskulta	
Ensin 2 viikon välein 2 kk:n ajan	PVKT + Diffi
Ennen jokaista injektiota	U-Prot
Sitten ennen joka 3. injektiota	PVKT
Mykofenolaatti	
Ensin 1 viikon välein 1 kk:n ajan, sitten 2 viikon välein 3 kk:n ajan, sitten 2 kk:n välein	PVKT + Diffi, ALAT
Siklosporiini	
Ensin 2 viikon välein 2 kk:n ajan, sitten 2–3 kk:n välein	Krea, verenpaine
Biologiset reumalääkkeet	
Määrätään yksilöllisesti. Käytetään usein metotreksaatin kanssa ja noudatetaan silloin sen seurantasuosituksia.	

TAULUKKO 2. Turvakokeiden tulosten tulkinta.

Turvakokeet	Raja-arvot ja toimintaohjeet				
Verikokeet	Leuk	Neutr	Lymf	Trom	ALAT
	> 3	> 1.0	> 0.5	> 100	< 2–3 × viitearvo
	Jos verisolujen määrä on viitevälin alapuolella tai ALAT koholla, harkinnan mukaan hoitoa kevennetään. Kuitenkin lievä lymfopenia ja makrosytoosi ovat metotreksaatti- ja atsatiopriinihoidoissa tavallisia, samoin metotreksaatin aikana lievä ALAT-nousu, eivätkä ne vaadi hoitomuutosta. Jos laboratoriotulokset poikkeavat taulukon raja-arvoista, pidetään lääketauko ja turvakokeet kontrolloidaan 1–2 viikon kuluttua. Lääkettä voidaan tällöin usein jatkaa pienemmällä annoksella turvakokeet kontrolloiden. Tarvittaessa reumatologin konsultaatio. Jos todetaan agranulosytoosi, potilas ohjataan sairaalahoitoon.				
Virtsakokeet	Jos U-Prot +, U-KemSeul; jos siinäkin U-Prot +, dU-Prot-keräys (jos yli 0.5 g, erikoissairaanhoidon konsultaatio)				

- Biologinen lääke on pääsääntöisesti tehokkaampi metotreksaattiin yhdistettynä kuin monoterapiana.
- TNF-alfan estäjille etanerseptiä lukuunottamatta voi kehittyä vasta-aineita, jotka voivat johtaa lääkkeen tehon menetykseen.
 - Metotreksaatti vähentää vasta-ainemuodostusta.
 - Tarpeettomia lääketaukoja pitää välttää, koska matalat lääkepitoisuudet lisäävät vasta-aineriskiä.

REUMALÄÄKITYKSESSÄ HUOMIOITAVAA

Infektoriski

- Immunosuppressiiviset reumalääkkeet (metotreksaatti, leflunomidi, atsatiopriini ja siklosporiini sekä annoksesta riippuen glukokortikoidit) lisäävät infektoriskiä.
- Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin liittyy lääkeaineittain vaihteleva infektoriski.
 - Opportunisti-infektioiden, kuten tuberkuloosin ja herpesen, vaara on suurentunut etenkin TNF-alfan estäjien käyttäjillä.

Raskaus ja imetyks

- Suomen Reumatologisen yhdistyksen www-sivuilla on ohje reumalääkkeistä raskauden ja imetyksen aikana.
- Ajantasaista tietoa saa Teratologi-

sesta tietopalvelusta ja GRAVBAS-tietokannasta.

Kipulääkitys

- Tulehduskipulääkettä suositellaan käytettäväksi vain tarvittaessa.
 - Tehossa ja haittavaikutuksissa on yksilöllisiä eroja.
 - GI-kanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä voidaan vähentää protonipumpun estäjillä.
 - Sydän- ja verisuonihaittojen riski koskee myös reumapotilaita.
- Ks. Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö.

Liitännäissairaudet

- Reumaattinen tulehdus on ateroskleroosin itsenäinen vaaratekijä.
 - Eston kannalta on tärkeintä tulehduksen tehokas hillintä.
 - Lipidimääritys sydän- ja verisuonitautien riskin arvioimiseksi tehdään akuutin tulehduksen rauhoituttua, esim. 3 kk:n anti-reumaattisen hoidon jälkeen.
 - Lipidiarvojen tavoitteet ovat samat kuin muilla suuren riskin potilailla.
 - Tupakasta vieroitus voi vaikuttaa myönteisesti myös nivelreuman hoitotulokseen.
- Glukokortikoidit heikentävät annoksen noustessa glukositoleranssia.
- Reumatulehdus, alentunut toi-

mintakyky ja annoksen noustessa glukokortikoidilääkitys altistavat osteoporoosille.

- Glukokortikoidit lisäävät luunmurtumariskiä myös suoralla vaikutuksella.
- Osteoporoosin ehkäisyyn kalsium 1 g + D-vitamiini 800 IU päivässä kaikille.
- Yli 7.5 mg:n prednisoloniannoksilla harkittava luuntiheysmittausta ja osteoporoosilääkitystä.
- Ks. Osteoporoosi.
- Sekundaarinen Sjögrenin oireyhtymä kehittyy n. kolmasosalle.
- Glukokortikoidit jouduttavat kaihien kehittymistä.

Lääkkeiden tuottamien infektioiden aikana

- Immunosuppressiiviset perinteiset reumalääkkeet (metotreksaatti, leflunomidi, atsatiopriini ja siklosporiini) tautotetaan mikrobilääkehoidon vaativassa infektiossa.
- Biologinen lääke tautotetaan yleistyneen infektion ajaksi, kunnes infektio on rauhoittunut ja ollaan varmoja, ettei kyseessä ole vakava infektio.
 - Pitkittyneissä bakteeri-infektioissa biologisen lääkityksen aloitusta voidaan harkita jo mikrobilääkehoidon aikana, mikäli aktiivinen infektio on rauhoittunut.
 - Kuumeettomissa lievissä ylähengitystieinfektioissa biologista lääkettä ei tarvitse tauottaa.
- **Tärkeää:** tosiliitsumabi voi peittää vakavan infektion oireet ja löydökset sekä estää CRP-pitoisuuden suurenemisen.
- Ks. Aikakauskirja Duodecim: Biologisten lääkkeiden tauotus tulehdusellisia tauteja sairastavilla.

Lääkkeiden tuottaminen toimenpiteiden yhteydessä

- Vaikka tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, biologisten lääkkeiden tauotusta elektiivisten leikkausten yhteydessä suositellaan niin, ettei lääkettä anneta ainakaan 1–2 viikkoon ennen operatiota.

- Lääkkeiden puoliintumisajat vaihtelevat.
- Gastroenterologisten ja gynekologisten tähytysten yhteydessä ja muissa pientoimenpiteissä, esim. luomenpoistossa, lääketaukoa ei tarvita.
- Biologinen lääkitys voidaan komplisoitumattomissa leikkauksissa aloittaa uudelleen yleensä siinä vaiheessa, kun leikkaushaava on parantunut.
- Normaalisissa hampaan paikkaus-toimenpiteessä ei biologista lääkitystä tarvitse tauottaa.
 - Mahdollista bakteremiaa aiheuttavia toimenpiteitä, kuten hammaskiven poistoa, varten ei suosituksia ole. Toimenpide voidaan ajoittaa kahden lääkeannoksen väliin.
 - Suuremmissa hammaskirurgisissa toimenpiteissä ja juurihoidon yhteydessä voidaan noudattaa samoja tautusohjeita kuin muissakin leikkauksissa.

Kuntoutus

- Liikunnanohjaus on tärkeä osa nivelreuman hoitoa. Fyysisellä harjoittelulla on tutkitusti paras vaikutus toimintakykyyn.
 - Käyntien yhteydessä kannustetaan liikkumaan.
 - Tarvittaessa fysioterapeutti ohjaa liikuntaharjoitteita.
- Pääsääntöisesti sopivat yleiset tervessuositukset, ks. Käypä hoito-suositus Liikunta.
 - Ainakin 2.5 tuntia aerobista liikuntaa viikoittain
 - Vähintään kahdesti viikossa lihasvoimaharjoittelua
 - Em. liikunnalla ei ole haitallisia vaikutuksia sairauden aktiivisuuteen, kipuun tai röntgenologisiin nivelvaurioihin.

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannasta Terveysportista

www.terveysportti.fi

Kari Puolakka
© 2016 Kustannus Oy Duodecim

Apuvälineet

- **Jos nivelvaurioita on päässyt kehittymään, voidaan potilaan toimintakykyä lisätä apuvälineillä, jotka potilaan hoitopaikka järjestää.**
 - Rannelastat
 - Tukipohjalliset
 - Tukikauluri
 - Liikunnan apuvälineet
- Apuvälineasioissa voidaan käyttää toimintaterapeutin ja fysioterapeutin asiantuntemusta.

Reumakirurgia

- Kirurgisen hoidon tarve on lääkkeitöiden kehittyä huomattavasti vähentynyt.
- Pitkään sairastaneilla voi olla niveljäykistysten tai tekonivelten tarvetta.
- Destruoivaan nivelreumaan voi liittyä kaularankamuutoksia. Atlantoakiaalinen subluksaatio todetaan kaularangan taivutuskuvilla, ja se on huomioitava yleisanestesiaa annettaessa.
 - Yli 10 mm:n subluksaatio, varsinkin jos siihen liittyy neurologisia oireita, voi vaatia operatiivisen hoidon.
- Haittaavat reumakyhmyt ja limapussit voidaan poistaa.

Reumapotilaan rokotukset

- Suomen Reumatologisen yhdistyksen [www-sivuilla](http://www.sivuilla) on ohje rokottamisesta tulehduksellisissa reumasairauksissa.
- Ks. myös THL:n ohje reumatauteja sairastavien aikuisten rokottamisesta.
- Eläviä rokotteita ei saa antaa immunosuppressiivisen lääkehoidon aikana.

Hoidon jatkuvuus

- On suositeltavaa, että reumasairauksien yksikkö varmistaa remission pysyvyyden kahteen vuoteen saakka.
 - Vaikeahoitoiset potilaat jatkavat reumapoliklinikan seurannassa.
- Reumalääkkeiden käyttöä jatke-

taan yleensä vuosia tai vuosikymmeniä, koska reuman oireet yleensä palaavat, jos lääkitys lopetetaan.

- Vuosia oireettoman potilaan lääkitystä voidaan kuitenkin vähentää tilannetta seuraten.
- Pitkään jatkuneen glukokortikoidihoidon seurauksena on saattanut kehittyä lisämunauskuoren lama; ks. artikkeli Farmakologinen glukokortikoidihoito.
- Nivelreumapotilaista 10–15 % pääsee pitkäaikaiseen lääkkeettömään remissioon, mutta näitä potilaita on vaikea ennakoita tunnistaa.
- Jos tauti aktivoituu, kun lääkitystä on purettu, palataan lääkitykseen, joka aikanaan antoi hyvän hoitovasteen.

Seuranta perustasolla

- Yhteistyö reumapoliklinikan ja perusterveydenhuollon välillä on välttämätöntä.
- Nivelreumapotilaan on oltava lääkärin – mieluiten reumanhoitoon perehtyneen – seurannassa vuosittain.
- Seuratakäynnillä nivelreuman aktiivisuus arvioidaan käyttäen alla mainittuja mittareita.
 - Potilaan oma kokonaisarvio nivelreuman aktiivisuudesta (VAS)
 - Kipu (VAS)
 - Toimintakyky (HAQ)
 - Oireiset nivelet
 - Kipulääkityksen tarve
 - Lasko, CRP
 - Nivelstatus: turvonnetut ja arat nivelet, nivelten liikeradat
- Keinoja nivelreuman aktivoitumista vastaan
 - Yksittäisten tulehtuneiden nivelten glukokortikoidi-injektiot
 - Perinteisten reumalääkkeiden annosten nostaminen
 - Pieniannossinen (5–10 mg/vrk) systeeminen glukokortikoidihoito, joka tulee jatkossa minimoida
 - Seuranta ja varmistus, että tulehdus saadaan hallintaan
 - Reumalääkärin konsultaatio, jos edellä olevat toimet eivät korjaa potilaan tilannetta